

5 • (01/2017), Phase I, Etats-Unis, Californie, BPM-31510 pour glioblastome récurrent sous bevacizumab (Avastin)

BPM-31510 reprogramme les cellules cancéreuses pour l'apoptose

6 • (01/2017), phase II, Etats-Unis, MD Anderson, laser thermique interstitiel (LITT) + lomustine (CCNU) pour glioblastome récurrent

Un peu le même principe qu'avec les ultrasons et l'implant du Pr. Carpentier Alexandre mais avec un laser thermique pour dilater la BHE

7 • (01/2017), phase II, Etats-Unis, Ohio, Utah, Missouri, disulfirame et gluconate de cuivre pour glioblastome récurrent

Le disulfirame (Esperal ou Antabuse) soigne les dépendances à l'alcool. Le cuivre est un oligo-élément polyvalent, actif dans les états infectieux et inflammatoires.

8 • (01/2017), phase II/III, Pays-Bas, sunitinib haute dose intermittente et lomustine (CCNU) pour glioblastome récurrent

Le sunitinib (DCI) ou Sutent de Pfizer est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases, dont les récepteurs des facteurs de croissance VEGF-R 1 et 2 et PDGF-R β

9 • (01/2017), Etats-Unis, Texas, phase II, TVB- 2640 + bevacizumab pour glioblastome à la 1ère récurrence.

TVB-2640 est un inhibiteur FASN, surexprimé dans les glioblastomes. FASN pour Fatty acid synthase (FAS) ou acide gras synthase est une enzyme encodée par le gène FASN qui catalyse la synthèse de l'acide gras

Le bevacizumab (Avastin) est un anti VEGF

10 • (01/2017), phase II, Chine, VAL-083 + radiothérapie pour glioblastome nouvellement diagnostiqué + MGMT non méthylé (actif).

Val-083 est une nouvelle chimiothérapie développée en Chine pour le glioblastome

11 • (01/2017), phase I/II, Etats-Unis, Canada, injection intratumorale de INT230-6 (IT-01) pour glioblastome récurrent

INT230-6 est une combinaison de cisplatine et de vinblastine qui donne de bons résultats avec les immunothérapies anti-PD1 (Keytruda, pembrolizumab)

Ils nous ont quittés

- Le 30/12/2016, **Frédéric**, 54 ans, le fils de Bernard, le mari de Béatrice et le papa de Léna
- Le 07/01/2017, **Raphaël**, 10 ans, le neveu de Magali
- Le 12/01/2017, **Buhran**, 66 ans, le papa de Marlène
- Le 07/02/2017, **Joël**, 66 ans, le mari de Brigitte

A toutes les familles, GFME adresse ses plus sincères condoléances.

Les dernières nouvelles de la recherche (publiées par PUBMED et traduites) de GFME postées sur Internet

- 609 • révision critique des TTFields
- 608 • ATF3 réduit la capacité migratoire
- 607 • temozolomide pendant la radiothérapie 7/7 jours ou 5/7 jours
- 606 • temozolomide avec ou sans radiothérapie
- 605 • la protéine kinase CK2
- 604 • analyse complète de PD-L1
- 603 • l'inhibiteur PI3K GDC-0941 radio et chimio sensibilisateur
- 602 • oligo-nucléotides CpG-ODN
- 601 • les oncogènes et la transcription
- 600 • le dulcolax , un anticancéreux
- 599 • l'acide aurintricarboxylique
- 598 • un inhibiteur de la nicotinamide sensibilisateur pour le temozolomide
- 597 • régression d'un glioblastome par vaccin chimérique T-CAR

596 • le resveratrol efficace sur les cellules souches cancéreuses.

La fréquentation du site en nette progression, 1750 visites/jour.

- août 2016 : 1073 visites/jour
- septembre 2016 : 1303 visites/jour
- octobre 2016 : 1410 visites/jour
- novembre 2016 : 1550 visites/jour
- décembre 2016 : 1487 visites/jour
- janvier 2017 : 1648 visites/jour
- février 2017 : 1724 visites/jour

Sur les 12 derniers mois il y a eu 499.388 visiteurs qui ont regardé 1.987.264 pages.

Les mailing-liste GFME

LesmailinglistesdeGFMEcomptabilisent **675 membres** contre **670** membres au trimestre précédent (+5), **406 membres** contre **404** au trimestre précédent sur la liste **GFME** (+2) et **269 membres** contre **266** au trimestre précédent sur la liste **astrocytome-gfme** (+3). Pour les 2 premiers mois de 2017, **7 messages** sur la liste astrocytome-gfme et **174** sur la liste gfme@yahoogroupes.fr (**96 en janvier et 78 en février, soit une moyenne de 2,9 message/jour**).



Actualité n° 587 08/11/2016
Un laxatif, le Dulcolax (bisacodyl) efficace sur le glioblastome

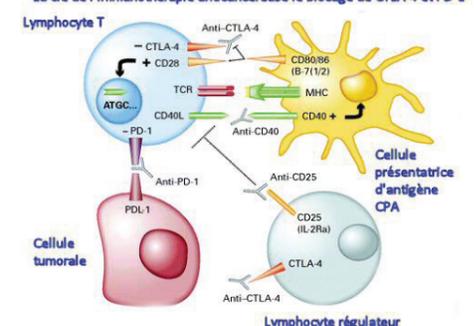
C'est le résultat constaté par plusieurs équipes françaises en identifiant le **bisacodyl** pour son activité sur le glioblastome humain contenant **des cellules de type souche** en impliquant InsP3 par le récepteur de l'inositol 1,4,5-triphosphate Ca²⁺ dépendant. Pour augmenter l'efficacité des traitements et éviter les récurrences, les thérapies ont besoin de cibler non pas seulement les **cellules différenciées** de la tumeur, mais également les **cellules de type souche**. Ces thérapies ont besoin d'être efficaces sur les cellules présentes en hypoxie dans un micro environnement légèrement acide des tumeurs. **Un tel micro environnement est connu pour favoriser les phénotypes indifférenciés plus agressifs** avec une croissance lente, tranquille qui les préserve des agents chimio-thérapeutiques qui ciblent principalement les cellules qui prolifèrent rapidement. En se basant sur ces considérations, ils se sont servis de la bibliothèque **Prestwick** des médicaments approuvés conjointement pour le glioblastome tranquille et proliférant et contenant des cellules de type souche. Ils ont identifié le **bisacodyl** comme un médicament cytotoxique avec une sélectivité pour le **glioblastome tranquille, lent**, contenant **des cellules de type souche**. Dans l'étude présente ils caractérisent en outre l'activité du bisacodyl et montrent in vitro son efficacité sur des macro-tumorsphères clonées, aussi bien qu'in vivo sur des modèles de souris avec glioblastome. Leur travail suggère que **l'action du bisacodyl se fait par l'inhibition des récepteurs InsP3 de Ca²⁺ dépendants.**
Pubmed : 28109792

Le mot du Président

J'ai mis, en photo de ce numéro, l'ancien président des Etats-Unis de 1977 à 1981 et prix Nobel de la paix en 2002, **Jimmy Carter**, 91 ans diagnostiqué cancer du foie et métastases au cerveau en 2015. Il a été opéré à l'hôpital universitaire de Cleveland dans l'Ohio par le Docteur Andrew Sloan, neurochirurgien et va suivre une immunothérapie de **pembrolizumab** qui marche bien sur le mélanome. 2 ans après, il n'y a plus de trace sur l'IRM des métastases et du cancer au foie. **Jimmy Carter est apparu en pleine forme à Washington pour l'investiture du nouveau président américain Donald Trump.**

Actualité n° 604 du 09/02/2017
Analyse complète de l'expression de PD-L1 dans le glioblastome pour cibler les patients qui peuvent tirer profit de l'immunothérapie

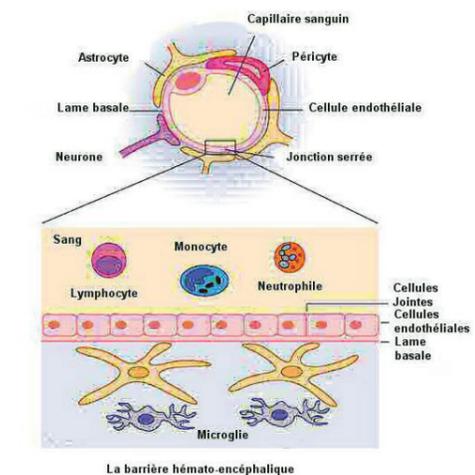
La clé de l'immunothérapie anticancéreuse le blocage de CTLA-4 et PD-1



C'est une grande équipe allemande qui publie une remarquable étude sur la nouvelle cible de l'immunothérapie, PD-L1. Les glioblastomes sont des tumeurs de cerveau très malignes avec de fréquentes altérations génétiques et épigénétiques. Le résultat clinique pauvre de ces tumeurs nécessite le développement de nouvelles options de traitement. L'immunothérapie sur le glioblastome par **inhibition de la voie PD1/PD-L1 est actuellement testée dans plusieurs essais cliniques (pembrolizumab, nivolumab).** Le but de cette étude était d'enquêter sur l'origine moléculaire de l'expression de PD-L1 dans le glioblastome et de trouver les voies activées associées avec les modifications génétiques. Constatant que PD-L1 est surexprimé dans les glioblastomes avec IDH1/2 de type sauvage comparativement aux gliomes de bas grade, ils constatent une association forte de PD-L1 avec **le sous-groupe mésenchymal** de glioblastome. En toute logique, la mutation NF1 et l'activation correspondante de la voie MAPK ont été corrélées fortement à l'expression de PD-L1. Leurs conclusions expliquent la réponse différente dans l'inhibition de PD-L1 chez les malades

inclus dans les essais cliniques et peut aider à sélectionner, dans le futur, **les malades qui peuvent tirer profit de l'immunothérapie.**
Pubmed : 28178682

La barrière hémato-encéphalique



La barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau) est une barrière anatomique qui filtre et contrôle le passage des substances sanguines au cerveau. Tous les capillaires du cerveau ne forment pas la BHE, il y en a une seconde, **la barrière sang-liquide céphalo-rachidien.** Le circuit des vaisseaux sanguins cérébraux présente donc, par comparaison avec les vaisseaux périphériques, toute une série de différences structurelles et fonctionnelles. On peut considérer la barrière hémato-encéphalique comme un double vitrage (cellules endothéliales + lame basale) alors que les vaisseaux sanguins périphériques sont à simple vitrage (pas de lame basale). Les capillaires sont tapissés, comme les vaisseaux périphériques, de cellules endothéliales, mais dans le cerveau, celles-ci sont particulièrement étanches. le nombre de mitochondries est d'environ 5 à 10 fois plus élevé

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 45 en juillet 2017

Glioblastome Association

Michèle Esnault (GFME)
Bât A, boîte 4
22 Bd Camille Flammarion
13001 Marseille

Téléphone 04.91.64.55.86 ou 06.82.73.11.84
Adhésion : 15 euros / Renouvellement 7,5 euros.
Reçu fiscal pour déduction d'impôt.
CCP Marseille 15.349.73N

que dans les capillaires périphériques, en raison de l'énergie nécessaire pour exercer un transport actif des nutriments nécessaires aux cellules. Les cellules endothéliales présentent sur leurs membranes une quantité d'aquaporines, canaux spécialisés pour la régulation de la quantité d'eau au sein du cerveau car il faut aussi éliminer 1/4 de litre de liquide céphalo-rachidien produit chaque jour. La BHE régule l'admission des éléments du sang par des jonctions serrées et assure un rôle protecteur contre des agents pathogènes, des toxines tout en laissant passer les nutriments nécessaires au bon fonctionnement du cerveau. Mais cette barrière filtre également les traitements médicamenteux considérés comme des toxines ou des molécules de haut poids moléculaire comme le carboplatine. **Cet obstacle aux traitements médicamenteux est actuellement contourné** car il est possible de dilater temporairement et réversiblement cette barrière, de la rendre moins étanche, pendant 6 heures, avec des ultrasons émis depuis l'intérieur du crâne à l'aide d'un petit implant, le **SonoCloud**, de la société Carthera. Il est nécessaire d'émettre les ultrasons depuis l'intérieur du cerveau pour éviter l'obstacle osseux car les ultrasons inventés pour détecter les sous-marins ennemis sont comme les sons (écho) réfléchis par les obstacles comme le crâne. Le SonoCloud dont l'installation est simple est promis à un grand succès dans le glioblastome et a déjà reçu de nombreux prix.

Actualité n° 605 du 10/02/2017

L'inhibition de la protéine kinase CK2 cible prometteuse pour le traitement des glioblastomes

C'est une grande équipe de Birmingham, Alabama qui publie cette intéressante étude sur la protéine kinase **CK2**. L'expression et l'activité de CK2 **sont élevées dans de nombreux cancers, y compris le glioblastome**. Les tumeurs de cerveau commencent avec **des cellules initiatrices** (BTICs), un sous-ensemble de cellules très tumorigènes qui encourage la résistance du glioblastome aux thérapies courantes. Les chercheurs avaient déjà rapporté précédemment cette activité de CK2 pour encourager la survie du glioblastome. Ils ont découvert que CK2 est augmenté dans les cellules initiatrices CD133+ comparativement aux cellules CD133- (non souches). Le traitement avec **CX-**

4945, un inhibiteur de CK2, a conduit à **une expression réduite de Sox2 et de Nestin**, des facteurs de transcription importants pour l'entretien des cellules souches. De la même façon, l'inhibition de CK2 a aussi réduit le nombre des cellules initiatrices BTICs CD133+, confirmant **le rôle de CK2 dans la persistance des cellules initiatrices** et leurs survies. L'inhibition in vitro de CK2 avec CX-4945 a réduit la formation des neurosphères. Ils ont trouvé que cette inhibition de CK2 a conduit à des niveaux diminués des récepteurs du facteur de croissance **EGFR** dans les échantillons, et le traitement de combinaison de CX-4945 et de gefitinib a inhibé conjointement CK2 et EGFR, entraînant **une inhibition optimale de la viabilité des cellules**. **L'implication de CK2 dans les voies de signalisation multiples est importante** pour la survie des cellules initiatrices BTICs et montre que son inhibition est **prometteuse pour un traitement du glioblastome**. **Pubmed : 28181105**

Actualité n° 607 du 14/02/2017

L'administration journalière 7/7 jours de temozolomide pendant la radiothérapie améliore la survie plus que 5/7 jours

C'est une grande équipe allemande de **Munich** qui publie cette remarquable étude d'un **net avantage de survie du temozolomide 7/7 jours** (75 mg/m²) pendant la radiothérapie de 6 semaines sur la fréquence **5/7 jours** qui est souvent prescrite par les oncologues. L'équipe a comparé rétrospectivement **3 catégories de malades :**

- ceux **sans temozolomide**
 - ceux avec **temozolomide 5/7 jours**
 - ceux avec **temozolomide 7/7 jours**
- De 2002 à 2012, **432 malades avec glioblastome récemment diagnostiqués** qui ont reçu la radiothérapie dans leur département ont été analysés :
- **118 malades** avec radiothérapie seule
 - **104** avec temozolomide seulement les jours de la radiothérapie (**5/7 jours**, 75 mg/m²)
 - **210** avec temozolomide tous les jours (**7/7 jours**, 75 mg/m²)

La radiothérapie était pour tous, de **60 Grays en 6 semaines**.

La survie médiane était de :

- **9,1 mois sans temozolomide**
- **12,6 mois avec le temozolomide 5/7 jours**
- **15,7 mois avec le temozolomide 7/7**

jours

Les taux de survie à 1 an étaient respectivement de **33%, 52%, et 64%**. Ces résultats confirment les conclusions des essais EORTC/NCIC.

Pubmed : 28197654

Actualité n° 606 du 14/02/2017

La radiothérapie avec ou sans temozolomide, des différences importantes dans les survies totales et sans progression



C'est une équipe **chinoise** qui compare la survie des malades avec glioblastome traités par **radiothérapie avec ou sans temozolomide**. C'est une analyse à postériori à partir de recherches sur les publications du site **Pubmed** et des bases de données **Cochrane**, en utilisant en recherche les termes glioblastome, glioblastome multiforme, temozolomide, TMZ, radiothérapie RT ou/et survie.

Les résultats de survie médiane sont :

- **13,41-19 mois dans le traitement TMZ + RT**
- **7,7-17,1 mois dans le groupe RT seule**.

La survie sans progression PFS :

- **6,3-13 mois pour RT + TMZ**
- **5-7,6 mois pour RT seule**

S'il n'y avait aucune différence importante dans la survie à 6 mois et la PFS à 6 mois entre les 2 groupes, **la survie à 1 an et la PFS à 1 an ont montré des différences considérables**. En conclusion la radiothérapie RT concomitante avec le temozolomide **est beaucoup plus efficace et améliore la survie totale et la PFS chez les malades avec glioblastome récemment diagnostiqué**. **Pubmed : 28192785**

Actualité n° 602 du 01/02/2017

Immunothérapie par injection intracérébrale d'oligo-nucléotides CpG-ODN chez des malades avec glioblastome nouvellement diagnostiqué, pas ou peu d'avantage de survie d'un essai multicentrique français de phase II

Les meilleures équipes françaises ont participé à l'essai. Il s'agissait, après chirurgie, d'une injection locale **d'oligo-désoxynucléotides immunostimulants** contenant des motifs non méthylés de cytosine-guanosine (**CpG-ODN**) et qui avait montré une efficacité prometteuse dans plusieurs modèles de cancers. C'était un essai de phase II, randomisé, pour les malades avec **glioblastome nouvellement diagnostiqué**. Les malades qui avaient subi une résection chirurgicale complète, large, ont reçu CpG-ODN administré localement, après la randomisation, autour de la cavité chirurgicale. Les malades ont ensuite été traités avec le niveau habituel de soin (SOC) de radio-chimiothérapie avec temozolomide journalier. L'objectif principal était la survie à 2 ans et secondairement, la survie sans progression (PFS), et la tolérance.

- **81 malades ont été randomisés**

- **39 malades ont reçu** CpG-ODN plus SOC

- **42 malades** ont reçu SOC seulement

La survie totale à 2 ans était de :

- **31%** (19%- 49%) dans le bras CpG-ODN
- **26%** (16%-44%) dans le bras SOC.

La survie sans progression PFS médiane était de :

- **9 mois** dans le bras CpG-ODN
- **8,5 mois** dans le bras SOC

La fréquence d'événements contraires était semblable dans les deux bras. L'immunothérapie locale avec CpG-ODN injecté dans la cavité chirurgicale après enlèvement de la tumeur et suivi par SOC, a été bien toléré, mais n'a pas **amélioré la survie des malades avec glioblastome récemment diagnostiqué**.

Pubmed : 28142059

Actualité 609 du 14/03/2017

Révision critique de l'ajout des TTFIELDS Optune au niveau existant de soin (Stupp) pour les malades avec glioblastome récemment diagnostiqué



Appareil d'Optune 2ème génération validé

Ce sont les 5 grands médecins américains, les Dr Mehta M., Wen P., Nishikawa R., **Reardon D.**, Disparaît

K., qui reviennent sur la table ronde avec le présentateur de l'essai, le **Dr Stupp**, de l'essai clinique de phase III, **EF-14**, présenté à **l'ASCO 2015** et qui a permis la validation d'Optune pour le glioblastome nouvellement diagnostiqué après sa validation en **2011** pour glioblastome récurrent. **Depuis 2005**, le niveau de soin, RT+TMZ 7/7 jours suivi de 6 cycles de TMZ 5/28 jours, n'offre qu'une **faible survie**. Dans cet essai EF-14 de phase III, TMZ versus TTF/TMZ, de 2009 à 2014, **700 malades** avec glioblastome ont participé :

- **68%** d'hommes et **32%** de femmes

- âge médian de 56 ans dans le bras TMZ et de 57 ans dans le bras TTF/TMZ

- résection de la tumeur chez **87%** des malades

- MGMT était disponible chez **77%** des malades, méthylé chez **35%** dans le bras TMZ et chez **39%** dans le bras **TMZ +TTF**

- **10%** des résultats du bras TMZ et **8%** du bras TMZ+TTF étaient invalides

- temps médian entre diagnostic et randomisation de **3,8 mois** pour le bras TMZ et **3,7 mois** pour le groupe TMZ+TTF

- survie sans progression de **7,1 mois pour TTF/TMZ** et **4,2 mois pour TMZ seul**

- survie totale de **19,4 mois pour TMZ + TTF** et **16,6 mois pour TMZ seul**

- survie à 2 ans estimée à **43% pour TMZ + TTF** et de **29% pour TMZ**

Aucune toxicité ajoutée avec TTF et la qualité de vie, la fonction cognitive identiques dans les 2 bras.

Une table ronde sponsorisée par **Novocure** de **6 experts en neuro-oncologie** n'ayant pas participé à l'essai (dont le Dr Stupp) a été convoquée lors de l'ASCO 2015 pour prendre part à une conversation ouverte et **un débat sur les résultats de l'essai EF-14** présentés à cette réunion et leurs implications en neuro-oncologie et recherche clinique.

En octobre 2015, subséquemment à la discussion du tour de table des experts, **TTFIELDS a reçu l'approbation de la FDA pour le glioblastome récemment diagnostiqué**. On applique ce traitement, avec le temozolomide, en général. Le placement des électrodes en fonction de la localisation de la tumeur est important.

A la réponse y-a-t-il eu conflit d'intérêt ? La réponse est non.

Les conclusions du groupe d'experts TTFIELDS ont été appelées "quatrième modalité de traitement du cancer"

après la chirurgie, la radiothérapie, et

la pharmacothérapie. Il représente **une approche nouvelle de traitement** du cancer avec l'usage de livraison d'intensité basse, de fréquences intermédiaires, d'alternances électriques pour produire des effets antimitotiques. Les données de l'essai de phase 3, EF-14, rapportés à l'ASCO 2015, montrent que **l'addition de TTFIELDS à TMZ** pendant la thérapie d'entretien, **4 mois après la radiothérapie, améliorerait la survie d'une manière clinique significative avec des avantages de survie comparés au niveau courant** de soin chez les malades avec glioblastome récemment diagnostiqué. Les experts de l'essai EF-14 **ont conclu que TTFIELDS plus TMZ représentaient une première avancée majeure** dans le champ de la thérapie du glioblastome de cette décennie et qu'il doit être pris en compte pour les malades avec glioblastome récemment diagnostiqué sans contre-indications.

L'appareil d'Optune n'a pas été validé par l'Europe. Pour la France, ont participé à cet essai, EF-14, le Dr Sophie Taillibert de La Salpêtrière, Paris, et le Pr Jérôme Honnorat de l'hôpital Wertheimer de Lyon.

Pubmed : 28259296

Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials

1 • (01/2017), Phase II, Etats-Unis, Maryland, radio-chimiothérapie avec temozolomide + pembrolizumab + HSPPC-96 versus radio-chimiothérapie avec temozolomide, sans vaccin et placebo pour glioblastome nouvellement diagnostiqué

HSPPC-96 est un vaccin protéine de choc thermique HSP et pembrolizumab (Keytruda) une immunothérapie anti PD1

2 • (01/2017), Phase II, Etats-Unis, TTAC-001 (tanibirumab) pour glioblastome récurrent

Le tanibirumab (TTAC-001) est un inhibiteur de VEGFR-2

3 • (01/2017), phase II, Canada, Québec, avelumab pour glioblastome nouvellement diagnostiqué

Avelumab (MSB0010718C) de Merck-Pfizer est un médicament d'immunothérapie anti PD-L1

4 • (01/2017), Phase I précoce, Etats-Unis, Maryland, LB-100 inhibiteur de la protéine Phosphatase 2A

On veut savoir si LB-100 traverse bien la BHE